

Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso

Stevens-Johnson syndrome: a case presentation

Dra. Judith Quiñones Hernández^I; Dr. José Ángel Chávez Viamontes^{II}; Dr. Oscar Bernárdez Hernández^{III}

- I. Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey, Cuba. jqh@iscmc.cmw.sld.cu
- II. Especialista de II Grado en Embriología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay Camagüey, Cuba.
- III. Especialista de I Grado en Ginecobstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Instructor. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico. Martín Chang Puga. Nuevitas, Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el Síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad inflamatoria aguda, caracterizada por un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel y otros órganos, se califica como la etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la necrólisis epidérmica tóxica. La causa de esta enfermedad está ligada al uso de algunos fármacos en un 60 %, además de causas infecciosas y algunos factores genéticos predisponentes. La ciprofloxacino produce el síndrome en una frecuencia menor de uno en diez mil. **Caso Clínico:** se presenta el caso de una paciente de 69 años de edad con diagnóstico de Amigdalitis, recibió tratamiento con ciprofloxacina tabletas, a las veinticuatro horas de evolución, desarrolló un síndrome de Stevens-Johnson en forma muy severa con manifestaciones cutáneas, oculares y de la mucosa oral, que evolucionó a una necrólisis epidérmica tóxica, se acompañó de otras complicaciones y tuvo un desenlace fatal. **Discusión:** el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica pueden presentarse con una erupción morbiliforme que puede

evolucionar a necrosis de piel, comprometer el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario, la vagina y las conjuntivas. En los casos graves pueden aparecer complicaciones como lesiones oculares persistentes, neumonía, estenosis esofágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, trastornos hematológicos, pérdidas masivas de fluidos por vía transepidérmica y sepsis, esta última constituye la causa principal de muerte.

DeCS: SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/ diagnóstico; NECRÓLISIS EPIDERMICA TÓXICA; CIPROFLOXACINO, INFORMES DE CASO.

ABSTRACT

Introduction: Stevens-Johnson syndrome is an acute inflammatory disease, characterized by an erythema multiforme bullosum of the skin and other organs; it is considered the initial stage of a dermic reaction whose severest presentation is toxic epidermal necrolysis. Its cause is linked to the use of some drugs in a 60 %, as well as infectious causes and some genetic predisposing factors. **Clinical case:** a 69 years old woman with diagnosis of tonsillitis who received treatment with ciprofloxacin, to the twenty four hours of evolution the patient evolved a severe Stevens-Johnson syndrome with skin, ocular and oral mucosa manifestations that evolved to a toxic epidermal necrolysis, accompanied by other complications and had a fatal outcome. **Discussion:** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis may appeared with a morbilliform eruption that may develop to a necrosis of the skin, affecting digestive tube, trachea, the bronchi, urinary tract, vagina and conjuntivas. In the critical cases may appear complications like persistent ocular injuries, pneumonia, esophageal stenosis, chronic renal insufficiency, hepatic insufficiency, hematological disorders, massive losses of fluids by trans-epidermal via and sepsis, the last one constitute the main cause of death.

DeCS: STEVENS-JOHNSON SYNDRME/ diagnosis; EPIDERMAL NECROLYSIS, TOXIC; CIPROFLOXACIN; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) fue descrito originalmente por Von Hebra en 1866 y luego en 1922 por Stevens y Johnson. Es una enfermedad inflamatoria aguda, febril, acompañada de estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones en piel. Tiene un comienzo repentino y puede estar precedido por un pródromo que dura de uno a catorce días con predominio de síntomas constitutivos. La característica fundamental es una lesión cutánea papular eritematosa en diana que se extiende por expansión periférica desarrollando una vesícula central. También ocurren lesiones en ojos, boca, región genital, ano rectal y uretral. Puede evolucionar a una necrólisis epidérmica tóxica (NET) cuando las lesiones cutáneas se tornan necróticas, dolorosas, con pérdida de epidermis, aparición de flictenas y se extienden a gran parte de la superficie corporal, donde se compromete funciones vitales del individuo, como balance hidroelectrolítico, función renal, agudeza visual, además de producir un estado hipercatabólico y riesgo potencial de sepsis.^{1,2}

El SSJ ocurre a todas las edades, en todas las razas y en ambos sexos, es más frecuente en niños y adultos jóvenes del sexo masculino, con una incidencia de uno a seis casos por millón de personas por año. Pese a su baja frecuencia, puede causar serias secuelas, con una elevada mortalidad que puede alcanzar hasta un 70 %.³

Su causa se relaciona con la hipersensibilidad a factores precipitantes variados: infecciones por virus, hongos o bacterias, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas, múltiples medicamentos (más de cien) y algunos factores genéticos predisponentes. La causa infecciosa es más común por virus de herpes simple y por micoplasma. Los medicamentos son el agente causal más frecuente en 60 % de los casos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, hidantoína, carbamazepina, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, alopurinol y aminopenicilinas son responsables de la mayoría de los casos. La ciprofloxacina, produce el SSJ en una frecuencia menor de 1/10.000.⁴⁻⁶

El objetivo de este trabajo es presentar a una paciente tratada con ciprofloxacina, la cual desarrolló un Síndrome de Stevens-Johnson en forma muy severa que evolucionó a una necrólisis epidérmica tóxica y tuvo un desenlace fatal.

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de 69 años de edad, sexo femenino, color de la piel blanca y antecedentes de alergia al cloranfenicol e insuficiencia cardíaca; la cual llevaba tratamiento con digoxina, espironolactona, dinitrato de isosorbide y enalapril desde hace más de dos años. Acude al servicio de urgencias del Hospital

Manuel Ascunce Doménech, por presentar hace cuatro días un cuadro de dificultad para tragar, el cual se interpretó como una amigdalitis, se le indicó tratamiento con ciprofloxacina dos tabletas de 250mg cada 12h vía oral. Al día siguiente presentó fiebre de 39°C y lesiones en piel manchas rojas con burbujas de agua sobre todo en la cara y el tronco que después se extendieron a miembros superiores e inferiores; se remitió al hospital de Florida donde se le suspendió la ciprofloxacina, se le puso tratamiento con prednisona 120 mg, ceftriaxona 2g, y se remite nuevamente al hospital Manuel Ascunce con el diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson.

Al examen dermatológico se observó cuadro cutáneo generalizado constituido por lesiones eritematopapulosas en más de una centena en tronco, miembros superiores e inferiores; exulceradas de aproximadamente 5cm en brazo izquierdo y espalda; lesiones ampollares sobre una base eritematosa de aproximadamente 2cm de diámetro de aspecto combustiforme en la cara; lesiones exulceradas cubiertas por costras hemáticas en labios y mucosa oral; dolor intenso en las lesiones de piel, signo de Nikolski positivo, fotofobia, edema parpebral y secreción ocular purulenta. Murmullo vesicular ligeramente disminuido con estertores sibilantes aislados en ambos campos pulmonares, frecuencia respiratoria 24xmm. Ruidos Cardiacos rítmicos y de bajo tono, frecuencia cardiaca 105xmm, tensión arterial 110/70mmhg. Abdomen globuloso y distendido.

A las 24 horas del ingreso hospitalario comenzó con fiebre de 38-39°C; las lesiones eritematopapulosas evolucionaron tomando todo el cuerpo incluso los genitales, con nuevas áreas denudadas, aumentó la exudación, secreciones hemorrágicas en las palmas de las manos y plantas de los pies, exudado purulento en los fondos parpebrales con excoriaciones en la piel de los párpados que impedían la apertura ocular, costras hemorrágicas en la mucosa nasal, labios agrietados sangrantes con costras, mucosa oral sangrante, lengua, pilares y úvula edematosos, abundantes secreciones purulentas que no permitían ver las amígdalas ni la pared posterior de la faringe con imposibilidad para la deglución; desarrolló un cuadro de dificultad respiratoria con polipnea, estertores crepitantes en ambos campos pulmonares; excitación psicomotora, agresividad, episodios de desorientación y retención urinaria.

Se indicó hemoquímica completa, Rx de tórax, cultivo de secreciones, seguimiento clínico, dermatológico, oftalmológico y de otorrinolaringología, medidas generales de sostén, abordaje venoso profundo, monitorización cardiorrespiratoria, oxígeno por catéter nasal, sonda vesical y registro de balance hidromineral.

Se administró hidratación parenteral, lipofundin, aminoplasmol, albúmina humana al 20%, ceftriaxona 2gr Intravenoso (IV) cada 12h, vancomicina 0.10gr IV diario, prednisona 60mg IV cada 12h, benadrilina 25mg IV cada 8h, ranitidina 50mg IV

cada 12h, dipirona 600mg Intramuscular si tenía fiebre. Violeta de genciana en solución acuosa al 2 % en las áreas denudadas, la cual posteriormente se sustituyó por gentamicina en crema 2 veces al día, fomentos de solución salina fisiológica al 0.9 % en pliegues infrabdominales cada dos horas por 30 minutos, baños de permanganato de potasio (papelillo de 2g), fomentos de suero fisiológico constantes en ambos ojos, gentamicina (col. 0.3 %) una gota en ambos ojos cada 3h.

Resultado de los complementarios: Hemograma con diferencial, Hemoglobina 98g/l, Leucocitos $10.0 \times 10^9/l$, Polimorfonucleares 0.68, Linfocitos 0.30, creatinina 139 mmol/l, Glucemia 5.3 mmol/l. Punción Lumbar con líquido cefalorraquídeo claro y transparente, células $1 \times 10^6/l$, hematíes numerosos (traumática). Ultrasonido: hígado con discreto aumento de su ecogenicidad que rebasa 30mm del reborde costal, vesícula de paredes finas, páncreas mal visualizado por gases, bazo normal, riñones de tamaño normal, buen parénquima, con discreta pieloclectasia, sin elementos obstructivos, vejiga vacía. Radiografía de tórax: lesiones inflamatorias en ambos campos pulmonares. No se realizó gasometría por negativa de los familiares. Falleció a las 72h de estancia hospitalaria.

El diagnóstico clínico fue un SSJ provocado por ciprofloxacina que evolucionó a una NET. El resultado de anatomía patológica concluye que existe correlación clínico patológica, donde la sepsis generalizada fue la causa directa de muerte y la NET la causa indirecta. Los hallazgos patológicos fueron necrosis tubular aguda, pielonefritis aguda de riñón izquierdo, hepatitis y esplenitis séptica reactiva, suprarrenales de choque, úlceras de estrés de la mucosa gástrica y gastritis aguda ligera.

DISCUSIÓN

Los síndromes cutáneos graves que pueden ser inducidos por medicamentos incluyen el SSJ, Síndrome de Lyell o NET o Síndrome de Hipersensibilidad, la vasculitis, la Enfermedad del Suero, la necrosis inducida por anticoagulantes y el Angioedema.⁶

El SSJ y la NET pueden presentarse inicialmente con una erupción morbiliforme que puede evolucionar a necrosis de piel, máculas eritematosas violáceas, erosiones, edema facial, tumefacción de la lengua, dolor, fiebre alta, adenomegalias, artralgias o artritis, respiración superficial, sibilancias e hipotensión.⁷

Los síntomas comienzan entre una y tres semanas luego del inicio del tratamiento y ocurren más rápidamente en caso de reexposición al medicamento involucrado. Las lesiones mucosas o cutáneas generalmente están presentes en más de dos sitios y

con frecuencia son precedidas entre uno y tres días por fiebre, odinofagia, tos e irritación ocular no explicables por una enfermedad infecciosa.⁸

La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir. Estas no tienen las tres zonas típicas de las lesiones en diana; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, irregulares, con contenido claro o hemorrágico, que se rompen produciendo extensas áreas denudadas. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el decolamiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, lo cual deja un fondo rojo o erosivo. El proceso alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, donde se mostraron zonas extensas de epidermis necrótica.⁹

Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario, la vagina y las conjuntivas. La estomatitis y la mucositis llevan a la disminución de la ingesta, la malnutrición y la deshidratación. La uretritis determina micción dolorosa y puede llevar a la retención urinaria. Aparece fotofobia, pérdida del epitelio conjuntival y corneal. Surgen alteraciones respiratorias cuando las lesiones involucran la tráquea y los bronquios.^{10, 11}

Las complicaciones dependen de si se trata o no de formas graves, ya que los casos intermedios suelen tener buena evolución, en los casos graves se presentan lesiones oculares con fotofobia persistente, conjuntivitis, opacidad corneal, perforación y ceguera, pueden aparecer neumonías, atelectasias, bronqueolitis obliterante, síndrome de distrés respiratorio, estenosis esofágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, trastornos hematológicos, pérdidas masivas de fluidos por vía transepidérmica, alteraciones electrolíticas, la colonización bacteriana de la piel, aumenta la posibilidad de sepsis y esta es la causa principal de muerte. Algunas secuelas posibles son la pigmentación irregular de la piel, erosiones persistentes en las mucosas, fímosis, sinequia vaginal y crecimiento defectuoso de las uñas.¹²

Desde el punto de vista histológico el hallazgo más característico es la necrosis epidérmica, espongirosis, edema intracelular, cambios vacuolares en la unión dermoepidérmica, edema y extravasación de eritrocitos. La biopsia de piel puede ser interesante para confirmar el diagnóstico. Las características histopatológicas contienen edema subepidérmico, formación bullosa y epidermolisis. El patrón inmunopatológico de las lesiones tempranas sugiere una reacción citotóxica

mediada por células contra las células epidérmicas. Se observan macrófagos en la dermis y en la epidermis con numerosos dendrocitos de aspecto redondeado y abundantes depósitos de factor de necrosis tumoral alfa en la epidermis.¹³

El tratamiento recomienda aislamiento, vigilancia, temperatura ambiental tibia para reducir las pérdidas calóricas, accesos venosos distantes de lesiones dérmicas severas, aerosoles, aspiración bronquial, intubación en casos graves, nutrición oral por sonda nasogástrica o parenteral si fuese necesario, reemplazo de líquidos y electrolitos, que debe ser similar al del paciente quemado, cuidado riguroso de la piel con antisépticos tópicos, sin debridar lesiones esfaceladas de piel, gotas oculares, tratamiento agresivo de las infecciones con antimicrobianos de amplio espectro, anticoagulantes y transfusiones según necesidad, antiácidos para reducir el riesgo de sangrado digestivo e insulina si desarrolla hiperglucemia.¹⁴

Los corticoesteroides sistémicos en cursos cortos se recomiendan para modificar la extensión del proceso inflamatorio, aunque este uso es controvertido ya que prolonga el tiempo de cicatrización, favorece la aparición de infecciones y sangrado gastrointestinal.¹⁵

Reportes de casos plantean el uso de plasmaféresis, ciclosporina, ciclofosfamida, anticuerpos monoclonales, factor estimulador de granulocitos, talidomida, N-acetilcisteína, pero sólo se sustentan en experiencias anecdóticas; aún no se dispone de estudios concluyentes. En 1998, un grupo suizo publicó un estudio, donde se evidenció el uso de inmunoglobulina humana, aunque no existen suficientes estudios clínicos que manifiesten la evidencia.¹⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González A, Sanchez M, Garcia Y. Reacciones adversas a medicamentos: Síndrome de Stevens –Johnson. *Infármate* 2007; 2 (14)
2. Wanat KA, Milan J, Anadkat M, Klekotka PA. Seasonal variation of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60 (4): 589-594.
3. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2009; 57 (1): S38.
4. Mockenhaupt J, Viboud C, Dunant A, Naldi LS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with

-
- emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 128: 35–44.
5. Mulvey JM, Padowitz A, Lindley M, Nickels M. *Mycoplasma pneumoniae* associated with Stevens-Johnson syndrome, *Anaesth Intensive Care.* 2007; 35: 414–417.
 6. Hirata M, Saito M. Adverse events caused by drug interaction involving glucuroconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2007; 32: 177-185.
 7. Lee HY, Pang SM, Thamotharampillai T. Allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(2): 352-353.
 8. Huang LY, Liao WC, Chiou CC, Lou JP, Hu P, Ko FC. Fatal Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Carbamazepine Treatment in a Patient Who Previously had Carbamazepine-induced Stevens-Johnson Syndrome. *J Formosan Medical Association.* 2007; 106 (12): 1032-1037.
 9. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatment on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 33.
 10. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa I. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int.* 2007; 56: 419–425.
 11. Lin LC, Lai PC, Yang SF, Yang RC. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2009; 25 (2): 82-86.
 12. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al. Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. *J Am Acad Ophthalmology.* 2009; 116 (4): 685-690.
 13. Crosi A, Borges S, Estevez C. Reacciones adversas medicamentosas graves: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Urug.* 2004; 20: 172-177.
 14. Sotelo N, Hurtado J, Rascón A. Síndrome de Stevens-Johnson. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62.

-
15. Jean M, Kwang Y. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 6: 85.
 16. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7: 359–36.

Recibido: 12 de mayo de 2010

Aprobado: 22 de diciembre de 2010

Dra. Judith Quiñones Hernández. Email: jqh@iscmc.cmw.sld.cu